

Aus der Chirurgischen Abteilung
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus Berlin

Direktor: Professor Dr. med. W. H e i m

BESTIMMUNG DER AKTIVITÄT VON SIEBEN FERMENTEN
IM SERUM NACH AUS VERSCHIEDENER INDIKATION
DURCHGEFÜHRTER MILZEXSTIRPATION

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Christian Ulrich Scholand
aus Berlin

1969

Aus der Chirurgischen Abteilung
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus Berlin
Direktor: Professor Dr. med. W. Heim

BESTIMMUNG DER AKTIVITÄT VON SIEBEN FERMENTEN IM
SERUM NACH AUS VERSCHIEDENER INDIKATION
DURCHGEFÜHRTER MILZEXSTIRPATION

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christian Ulrich Scholand
aus Berlin

1968

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz Naumann
Referent: Professor Dr. med. W. Heim
Correferent: Professor Dr. med. Hans Joachim Dulce



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 25. 4. 1969

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Funktion der Milz	
a) physiologische	2 - 7
b) pathophysiologische	8 - 9
Eigene Fragestellung	10 - 12
Methodik und eigene Untersuchungen	13 - 22
Theoretische Erörterungen	22 - 26
Ergebnisse	26 - 29
Diskussion	30 - 34
Zusammenfassung	35 - 39
Literatur	40 - 50
Abbildungen	51 - 60
Lebenslauf	61

Die Geschichte der Milz wird von der Frage beherrscht, ob ihr eigene Funktionen zuzuschreiben seien oder ob sie als überflüssiges Organ betrachtet werden könne. (ERASISTRATOS zit. nach Herrlinger). Frühzeitig schon hatte man erkannt, daß es dem Organismus möglich ist, den Verlust des unpaar, im linken Oberbauch gelegenen Organs ohne wesentliche Ausfallerscheinungen zu ertragen. Durch die intensiven Forschungen der letzten Jahrzehnte, die an Namen wie LAUDA, WEINREICH, STREICHER und CROSBY u.a. gebunden sind, ist es jedoch gelungen, einige Aufgaben der Milz herauszuarbeiten. Durch klinische Beobachtungen angeregt, die durch experimentelle Versuche gefestigt wurden, hat man heute eine gewisse Kenntnis der physiologischen und pathophysiologischen Funktionen der Milz.

Die Verbesserungen in der operativen Technik und die Fortschritte auf dem Gebiet der Anaesthesie haben das Risiko der Splenektomie heute geringer werden lassen. Gleichzeitig ist durch die bessere Voruntersuchung, bedingt durch Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten mittels Angiographie, Szintigraphie, Immunhaematologie, die Indikation zur Splenektomie genauer zu fassen.

Die Indikation zur Splenektomie umfaßt einen weiten Bereich; von der Milzruptur (STREICHER) über die Blutkrankheiten (WEINREICH), Milztumoren (KÜRTGE) bis zu Veränderungen im Bereich der Leber und Pfortader (DEMLING).

Von den physiologischen Funktionen, die der Milz im Rahmen des Gesamtorganismus zufallen, seien folgende hier erwähnt:

1. Auswirkungen der Splenektomie auf das Blutbild

a) Erythrocyten

Konstant treten nach einer Milzexstirpation in den Erythrocyten Jolly-Körper auf. Allerdings ist die Splenektomie nicht der einzige Zustand, bei dem sie auftreten; weiterhin kann ihr Erscheinen auch hervorgerufen sein durch

Milzaplasie (ANGUILAR et al.)

Milzhypoplasie

Milzatrophy (EPSTEIN et GOEDE)

Milzzerstörung durch Krankheitsprozesse

(GILBERT u.a.)

Jolly-Körper sind als Kernreste aufzufassen.

Fernerhin erscheinen nach der Splenektomie

Siderocyten im Blut. Sie treten einige Tage nach

der Operation auf (MC FADZEAN et DAVIS). Die erhöhte Siderocytenzahl bleibt lange erhalten (WEINREICH), nach BILGER sogar jahrelang.

Ein weiteres Phänomen nach Splenektomie ist das Auftreten von Target-Zellen (CROSBY u.a.). Diese Zellen lassen - jedoch nicht regelmäßig - eine Erhöhung der osmotischen Resistenz nachweisen (DE LA CAMP, EK et RAYNER).

b) Leukocyten

Der Operation folgt immer eine Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl, entweder vorübergehend (DAGOSTINO et JACOBELLIS) oder längere Zeit anhaltend (AUER, BEGEMANN und GEHLE). Zwar kommt es nach jedem Eingriff zu einer Leukocytose, doch scheint die Steigerung hier über das normale Maß hinauszugehen. LINKE u. Mitarb. haben in Versuchen dargelegt, daß splenektomierte Menschen auf die Injektion von leukocytenlockenden Mitteln mit einer stärkeren Ausschüttung von Leukocyten reagieren als Menschen mit einer Milz. Eine Erklärung dafür steht noch aus.

c) Thrombocyten

Der Anstieg der Thrombocyten erfolgt langsamer als der der Leukocyten. Das Maximum wird erst nach mehreren Tagen erreicht (D'AGOSTINO, BAUMGARTNER, ZWICKER). Die Thrombocytose ist meist vorübergehender Art; es sind aber auch Fälle länger andauernder Art beschrieben (ADKINS, AUER, FRANCISCIS). Fälle mit haemolytischer Anaemie behalten meist etwas erhöhte Werte (LIPSON et al.). Im allgemeinen geht die Thrombocytenvermehrung im Laufe von 3 bis 4 Monaten wieder auf die Norm zurück. Zur Erklärung dieses Phänomens läßt sich anführen, daß es gelungen ist, in der Milz einen Thrombocytenpool nachzuweisen (ZUCKER u. Mitarb. et al.). Man hat feststellen können, daß bei milzexstirpierten Menschen eine verminderte Thrombocytenreserve besteht (HJORT et PAPUTCHIS). Somit entfällt nach der Splenektomie die Speicherung der Thrombocyten in der Milz (PRIBILLA).

2. Sequestration in der Milz

Ein weiterer Aufgabenbereich der Milz liegt in der Mitbeteiligung am Blutzellabbau. Dieser findet jedoch nicht allein in der Milz statt, sondern auch noch in anderen Organen. "Für den normalen Erythrocytenabbau ist die Milz nicht von entscheidender oder gar ausschließlicher Bedeutung" (zitiert n. PRIBILLA 1967). Nach Splenektomie kommt es weder bei den Thrombocyten noch den Erythrocyten zu einer Verlängerung der Lebensdauer (MIESCHER, DAVEY u.a.), d. h. der Abbau ist nicht vermindert. Bei krankhaften Zuständen dagegen kann bzw. zerstört die Milz Zellen aller Provenienz. Eine zentrale Rolle spielt der Zellabbau in der Milz allerdings bei der hereditären Sphärocytose; auch im Zusammenhang mit durch Antikörper veränderten Erythrocyten ist man auf die Milz gestoßen. Durch Versuche von JANDL und KAPLAN hat man gefunden, daß mit Antikörpern beladene Erythrocyten teils in der Milz, teils in der Leber abgebaut werden. Der jeweils bevorzugte Ort hängt einerseits von der Menge der Antikörper, andererseits von der Qualität derselben ab. JANDL und KAPLAN wiesen nach, daß bei geringen Antikörpermengen vorwiegend die Milz, bei großen Mengen jedoch vorherrschend die Leber die Abbaustätte darstellt.

3. Blutzellbildung

In der postuterinen Phase des Lebens bildet die Milz normalerweise nur Lymphocyten. Aber aus der Fetalperiode ist ihr, ebenso wie der Leber, die Potenz geblieben, unter bestimmten Umständen auch die übrigen Zellen des Blutes zu bilden. Diese Potenz behält die Milz zeitlebens. Die extramedulläre Haematopoese zeigt die Milz besonders bei der Osteomyelofibrose, der chronisch-myeloischen Leukämie und manchmal auch bei anderen Krankheiten, die mit einer Verödung des Markes einhergehen. Da aber bei diesen Zuständen die extramedulläre Haematopoese nicht einzig und allein in der Milz lokalisiert ist, ergibt sich, daß dies keine spezifische, jedoch eine physiologische Leistung der Milz darstellt.

4. Kreislauffunktion

Die in der Milz normalerweise enthaltene Blutmenge ist gering; nach EBERT und STEAD u.a. beträgt sie ca. 20 - 30 ccm. Diese normale Speicherfunktion der Milz ist unbedeutend, solange es sich nicht um eine Splenomegalie handelt. Denn durch diese Vergrößerung kann es dazu kommen, daß vermehrt Erythrocyten in der Milz zurückgehalten werden bzw. "versacken" und durch die gleichzeitige Plasmaver-

mehrung eine Verminderung der Konzentration der Erythrocyten im Blut entsteht.

Andererseits übt die Milz eine, wie SCHNEIDER 1967 formulierte, "wichtige protektive Funktion im Kreislauf" aus. Ermöglicht wird ihr das dadurch, daß das arterielle Gefäßnetz der Milz autoreguliert ist. Dies hat zur Folge, daß die Milz in der Lage ist, trotz wechselnder Drucke die Durchblutung in einem großen Bereich konstant zu halten. Dieser Mechanismus ist besonders bei steigenden Drucken im Bereich der Pfortader wichtig; relativ lange Zeit wird dadurch eine Dekompensation vermieden.

5. Rolle der Milz bei Infekten

Man vermutete lange Zeit, daß milzlose Menschen anfälliger gegen Infekte seien als andere. Bestätigt werden konnte die Vermutung jedoch nicht. Da die Infektabwehr von Antikörpern übernommen wird, hat man Versuche unternommen, die die Bildung von Antikörpern bei Splenektomierten untersucht haben (FINLAND, BROBERGER, WEINREICH u.a.) Unterschiede konnten jedoch nicht festgestellt werden. Eine Altersgruppe allerdings gibt es, in der die Splenektomie eine starke Infektanfälligkeit nach sich zieht;

es ist das Kindesalter (Lit. bei HORAN and COLEBATCH, KING and SHUMAEKER).

Unter der pathologischen Physiologie der Milz faßt man die krankhafte Steigerung ihrer normalen Funktionen zusammen; zu nennen wäre dabei besonders die Verlängerung des Aufenthaltes der Erythrocyten in der Milz, wodurch es zu einer starken Schädigung des Zellstoffwechsels kommt und damit zum Untergang der Zellen. Weiterhin kann sich die Milz an Bildung von pathologischen Antikörpern beteiligen, "die nicht nur die Zellen des Blutes, sondern auch ihre Vorstufen im Knochenmark treffen" (KÖRTGE 1967). Drittens muß ein Begriff erwähnt werden, der oft postuliert, aber nie vollkommen abgeklärt wurde; die splenogene Markhemmung oder der "Hypersplenismus". PRIBILLA meint, daß es auf Grund der in letzter Zeit gründlicheren Kenntnisse über die Milz nicht mehr gerechtfertigt erscheint, diese Begriffe zu gebrauchen. Es sei besser von einem Hypersplenie-Syndrom zu sprechen. Das morphologische Substrat ist eine Kombination peripherer Mangelzustände mit zellreichem Knochenmark. Nach KÖRTGE lassen sich ein primärer oder idiopathischer von einem sekundären oder symptomatischen Hypersplenismus unterscheiden; der primäre soll dadurch zustande kommen, daß bestimmte Zellen einer Mutation unterliegen (sog. ic-cells, immunologically

competent cells). Diesen Mutationsstämmen soll es möglich sein, auch in der Milz, Antikörper gegen die geformten Bestandteile des Blutes zu bilden. Letztlich jedoch ist die Pathogenese dieses Syndroms noch nicht voll geklärt.

Auch für die immunbiologischen Vorgänge ist die Milz ein wichtiger Ort. Getragen wird diese Leistung vom lympho-reticulären System. Die Antikörperbildung beginnt mit einer cellulären Proliferation und Differenzierung. Der Vorgang geht von sogenannten "potentiell kompetenten" oder P C - Zellen aus. Diese Zellen finden sich in immunologisch wichtigen Organen in großem Überschuß. Daraus folgt, daß die Entfernung eines einzelnen immunologisch wichtigen Organs keine wirkungsvolle Immunosuppression bewerkstelligen kann. Auch die Autoantikörperbildung, deren Pathomechanismus noch nicht in jedem Einzelfall geklärt ist, beruht auf "cytologischen Abläufen, wie sie für normale Immunreaktionen gelten und stehen in quantitativer Abhängigkeit zu immunologischen Variablen (MAKINODIAN et al. 1963), unter denen die P C - Zahl von besonderer Bedeutung ist" (zitiert n. KÖRTGE 1967).

Zu dieser Arbeit soll an Hand von Nachuntersuchungen an Splenektomierten, denen die Milz teils wegen eines Traumas, andererseits wegen haematologischer Erkrankungen entfernt wurde, der Versuch gemacht werden, darzustellen, ob und in wie weit die Milzentfernung das Verhalten der Aktivität von sieben bestimmten Fermenten im Serum zu ändern vermag. Es handelt sich hierbei um folgende Enzyme:

- | | |
|----------------|---------------------------------|
| 1. MDH | malatdehydrogenase |
| 2. SDH | sorbitdehydrogenase |
| 3. LDH | lactatdehydrogenase |
| 4. Aldolase | |
| 5. SGOT | glutamatoxalacetattransaminase |
| 6. SGPT | glutamatpyruvattransaminase |
| 7. G - 6 - PDH | glucose-6-phosphatdehydrogenase |

Diese Fermente wurden gewählt, weil sie den plasmaunspezifischen Enzymen zuzuordnen sind. Von diesen Enzymen ist bisher weder der Abbauort noch ihre Beziehung zur Milz bekannt. Es erfolgt bei diesen Enzymen weder eine nennenswerte Ausscheidung durch Niere und Darmschleimhaut noch durch die Galle, so daß durchaus ein Versuch zur Klärung dieser Frage, der hier unternommen werden soll, interessant erscheint. Dagegen ist der Abbauort bei den plasmaspezifischen Enzymen wenigstens zum Teil bekannt (z.B. Abbau der Gerinnungsfaktoren peripher intravasal n. HESS).

Seit man sich in exakter, naturwissenschaftlicher Forschung mit der Milz auseinandersetzt, hat man sie unter dem Aspekt vieler wechselseitiger Beziehungen gesehen und untersucht (z.B. Milz - Endokrinium
Milz - Infektabwehr
Milz - Blutzellen
Milz - Elektrolyte u.a.m.).

Verbunden mit der Erforschung der biochemischen Vorgänge in der Zelle beschäftigte sich die Forschung auch mit den Enzymen. In den immer detaillierter werdenden Enzymuntersuchungen ist letztlich eine Frage nie ganz geklärt worden; trotz vieler Publikationen bleibt die Frage offen, ob es einen bestimmten Ort im Organismus gibt, an dem Enzyme ab- oder umgebaut werden. Der Ort ist unklar (HESS). Als gesichert kann man nur annehmen, daß der Abbau der Serumenzyme in Analogie zum Abbau der Serumeiweißkörper bis zur Stufe der Aminosäuren geht (ANKER, QUINKE, WALTER). Drei Gründe werden für das Verschwinden der Enzymproteine aus dem vasalen oder extravasalen Raum diskutiert:

1. Elimination der Plasmaenzyme durch aktive Aufnahme in die Zellen
2. intra- und extravasale Enzymaktivierung und -degradation
3. Exkretion der Plasmaenzyme.

Die erste Annahme wurde diskutiert, aber nicht geklärt; arterio-venöse Differenzen von Enzymaktivitäten sind bisher im Serum nicht gefunden worden.

Die zweite Hypothese ist vermutbar; allerdings machen dabei die plasmaspezifischen Enzyme insofern eine Ausnahme, als sie (z.B. Gerinnungsfaktoren) peripher intravasal umgebaut werden. "Ein Abbau im RES erscheint ausgeschlossen, nachdem Blockade des Systems durch Farbstoff die Kinetik injizierter kristalliner Enzyme bei Versuchstieren nicht beeinflußt (SIBLEY, HENLEY u. Mitarb.)" (zit. nach HESS).

Inwieweit sich allerdings die bei Tierversuchen gewonnenen Resultate auf den Menschen übertragen lassen, muß dahingestellt bleiben. Immerhin stellt die Milz 25 % des gesamten RES und 33 % des lymphatischen Systems des Organismus dar.

Der dritte theoretisch erörterte Weg spielt nach den bisherigen Erfahrungen keine Rolle; nur für die Plasma-Amylase ließ er sich nachweisen. Der Grund dafür liegt in dem relativ niedrigen Molekulargewicht dieses Ferments.

Die im Zeitraum von 1948 bis 1965 in zwei Berliner Krankenhäusern (Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhaus und Städt. Krankenhaus Moabit) durchgeführten Splenektomien wurden zusammengetragen. Insgesamt ergaben sich 60 Fälle; davon waren 13 Patienten verstorben, 17 kamen der Anforderung zur Nachuntersuchung nach; der Rest war unauffindbar. Bei den 17 zur Nachuntersuchung erschienenen Personen waren folgende Indikationen gestellt worden:

Trauma	7
Haemolyt Ikterus	4
Mb. Werlhof	3
Hypersplenie-Syndrom	2
Portale Hypertension	1

Methodik:

Nach der Einbestellung wurde den Patienten jeweils 30 ccm Blut aus der Cubitalvene entnommen. Das Blut kam umgehend nach Einfüllen in Zentrifugengläser in das Labor. Die Enzymaktivitätsbestimmungen wurden entweder noch am gleichen Tag oder spätestens am nächsten Morgen vorgenommen; in einigen Fällen wurde das Blut über Nacht in einem Kühlschrank, der auf $+4^{\circ}\text{C}$ eingestellt war, aufbewahrt. Um zu vermeiden, daß das Enzymbild durch eventuell bestehende Lebererkrankungen verfälscht wurde, wurde eine exakte Leberanamnese erhoben. Klinische Untersuchungen wie Zweifarbstofftest, Bilirubinbestimmung

und Elektrophorese konnten nicht ausgeführt werden. Die Bestimmung der enzymatischen Aktivität erfolgte mit den UV-Testsätzen der Fa. Boehringer; es wurde das Flammenphotometer der Fa. Eppendorf benutzt. Zur Erreichung gleicher Bedingungen wurde der Verschiebetisch für die Küvetten an eine Umlaufpumpe (Haake-Thermostat F-Junior) angeschlossen, die eine gleichbleibende Temperatur bei allen Bestimmungen gewährleistete. Die mit den UV-Testsätzen bestimmten Enzyme haben folgende Normalwerte:

SGOT	12 mU/ml
SGPT	12 mU/ml
MDH	48 - 96 mU/ml
SDH	unter 0,4 mU/ml
LDH	bis 195 mU/ml
G-6-PDH	0 mU/ml im Serum
Aldolase	0,9 - 2,5 mU/ml

Die Testwerte an den gesunden Personen ergaben folgende Werte:

Enzym	Zahl der Bestimmungen	Mittelwert
SGOT	17	8,51
SGPT	17	5,75
LDH	17	86,73
MDH	17	49,46
SDH	17	0,058
G-6-PDH	17	1,35
Aldolase	17	0,23

Die Bestimmung der enzymatischen Aktivität wurde unter Verwendung der "BIOCHEMICA TEST COMBINATION" der Firma Boehringer in folgender Weise durchgeführt:

Alle Tests sind UV-Tests und wurden mit dem Gerät von Eppendorf bei einer Wellenlänge von 366nm bestimmt. Bei jeder Probe wurde ein Leerwert angesetzt, der allgemein folgendermaßen ausgeführt wurde:

250 ml physiol. Kochsalzlösung

5 min. bei 37°C ins Wasserbad

dann 0,20 ml Serum dazu; Leerwert messen

Nach 20 min. Leerwert erneut gegen Extinktion

E_2 messen;

$$E_1 - E_2 = dE$$

Berechnung erfolgt entweder nach angegebener Wertetabelle oder nach einer angegebenen Formel.

Bestimmung der einzelnen Enzyme:

1. ALDOLASE

Konzentration der Lösungen:

a) 0,056 M Collidinpuffer, $p_H = 7,4$

0,0003 Monojodacetat

0,003 M FDP

(auf 100 ml mit aqua bidest. verdünnen)

b) 0,020 M DPNH

c) 2 mg GDH / TIM / ml

(verdünnt)

In ein Reagensglas pipettieren:

2,50 ml Lösung a

0,05 ml Lösung b

1,01 ml Lösung c ; mischen, ca. 5 min. bei 37°C
im Wasserbad lasen; dann 0,20 ml Serum einpipettieren,
mischen und in die Küvette einfüllen.

Anfangsextinktion E_1 gegen Leerwert messen; nach
20 min. Extinktion E_2 gegen Leerwert messen.

Normalwerte: 0,9 - 2,5 mU / ml

2. MALATDEHYDROGENASE

Konzentration der Lösungen:

a) 0,1 M Phosphatpuffer, $p_H = 7,4$

0,042 Aspartat

(in 100 ml aqua bidest. lösen)

b) 0,065 M a - Ketoglutarat

(in 1,5 ml aqua bidest. lösen)

c) 0,012 M NADH

(in 1,5 ml aqua bidest. lösen)

d) 0,1 mg GOT/ml

(unverdünnt)

In ein Reagensglas pipettieren:

3 ml Lösung a

0,05 ml Lösung b

0,05 ml Lösung c

0,05 ml Lösung d ; mischen, mindestens 5 min. im Wasserbad bei 25°C stehen lassen; dann 0,10 ml Serum dazutun, mischen, in Küvette gießen, Extinktion ablesen und Stoppuhr starten. Nach genau 1 - 2 - 3 min. Ablesung wiederholen. Rechnung mit dem aus Extinktionsdifferenzen/min. gebildeten Mittelwert.

Normalwerte: 48 - 96 mU/ml Serum

3. SORBITDEHYDROGENASE

Konzentration der Lösungen:

a) 0,2 M Triäthanolaminpuffer, $p_H = 7,4$

(in 60 ml aqua bidest. lösen)

b) 0,015 M NADH

(in 1,5 ml aqua bidest. lösen)

c) 1,65 M Fructose

(in 6 ml aqua bidest. lösen)

In ein Reagensglas pipettieren:

2,0 ml Lösung a

1,0 ml Serum

0,05 ml Serum b mischen, ca. 45 min. bei 25°C im Wasserbad stehen lassen; dazu 0,30 ml Lösung c mischen, in Küvette füllen; Bestimmung Extinktion E_1 , nach 10 min. Extinktion E_2 messen.

Normalwert: unter 0,4 mU/ml Serum

4. GLUCOSE-6-PHOSPHATDEHYDROGENASE

Konzentration der Lösungen:

a) 0,05 M Triäthanolaminpuffer, $p_H = 7,6$

0,005 M Äthylendiamintetraacetat

(in 100 ml aqua bidest. lösen)

b) 0,01 M TPN

(in 2 ml aqua bidest. lösen)

c) 0,031 M Glucose-6-phosphat

(in 1,5 ml aqua bidest. lösen)

d) ca. 0,02 % Digitonin

(unverdünnt)

In ein Reagensglas pipettieren:

2,00 ml Lösung a

0,10 ml Lösung b

1,00 ml Serum mischen, ca. 5 min. bei 25°C im Wasserbad stehen lassen, 0,05 ml Lösung c, mischen in Küvette einfüllen. Extinktion ablesen. Stoppuhr starten, nach 1, 2, 3 min. Ablesung wiederholen. Berechnung wie bei 2.

Normalwert: 1. im Serum 0 mU/ml

2. im Hämolytat 120-140 mU/10⁹

Erys

5. LACTATDEHYDROGENASE

Konzentration der Lösungen:

a) 0,05 M Phosphatpuffer, $p_H = 7,5$

0,0003 M Pyruvat

(in 110 ml aqua bidest. lösen)

b) 0,009 M NADH

(in 0,7 ml aqua bidest. lösen)

In eine Küvette pipettieren

3,00 ml Lösung a

0,05 ml Lösung b

0,10 ml Serum, mischen Extinktion ablesen und Stoppuhr starten. Ablesung nach genau 1, 2, 3 min. wiederholen. Berechnung wie bei 2.

Normalwert: bis 195 mU/ml Serum

6. GLUTAMATOXALACETATTRANSAMINASE

Konzentration der Lösungen:

a) 0,1 M Phosphatpuffer, $p_H = 7,4$

0,04 M L - Aspartat

(zu lösen in 100 ml aqua bidest.)

b) 0,012 M DPNH

(in 1,5 ml aqua bidest. lösen)

c) 0,25 mg MDH/ml

0,25 mg LDH/ml

(unverdünnt)

d) 0,25 M Ketoglutarat

(in 3 ml aqua bidest. lösen)

In ein Reagensglas pipettieren

3,00 ml Lösung a

0,05 ml Lösung b

0,05 ml Lösung c

0,50 ml Serum, mischen, ca. 5 min. bei 25°C im Wasserbad stehen lassen; 0,10 ml Lösung d mischen, in Küvette gießen, Extinktion ablesen und Stoppuhr starten. Ablesen nach 1, 2, 3 min. wiederholen. Berechnung wie bei 2.

Normalwert: bis 12 mU/ml Serum

7. GLUTAMATPYRUVATTRANSAMINASE

Konzentration der Lösungen:

a) 0,1 M Phosphatpuffer, $p_H = 7,4$

0,08 M DL - Alanin

(in 1000 ml aqua bidest. lösen)

b) 0,012 M DPNH

(in 1,5 ml aqua bidest. lösen)

c) 0,25 mg LDH/ml

(unverdünnt)

d) 0,25 M Ketoglutarat

In ein Reagensglas pipettieren

3,00 ml Lösung a

0,05 ml Lösung b

0,05 ml Lösung c

0,50 ml Serum mischen, ca. 5 min. bei $^{\circ}\text{C}$ im Wasserbad stehen lassen; dazu 0,10 ml Lösung d, mischen in Küvette gießen, Extinktion ablesen und Stoppuhr starten; nach genau 1, 2, 3 min. Ablesung wiederholen.

Normalwert: bis zu 12 mU/ml Serum

Bei den hier untersuchten 7 Fermenten (MDH, SDH, LDH, Aldolase, G-6-PDH, SGOT und SGPT) handelt es sich um plasmaunspezifische Enzyme, d. h. es sind Fermente, denen eine evidente biologische Funktion im Plasma nicht zukommt. Die plasmaunspezifischen Enzyme sind somit offensichtlich keine Funktionsbestandteile des Plasmas. Die für sie notwendigen Cofermente und Substrate kommen im Plasma nicht vor. Ihre Menge im Plasma ist sehr gering (z.B. Malatdehydrogenase 5 % n. HESS).

Die plasmaunspezifischen Enzyme kann man ihrer Funktion nach noch einmal unterteilen; dies sind die Exkretfermente (z.B. Lipase, Diastase, alkal. und saure Phosphatase) und die Zellfermente im engeren Sinne.

Die Exkretfermente, von den Exkretdrüsen speziell synthetisiert, werden mit den Exkreten sezerniert. Ein Konzentrationsgradient, der zwischen den Exkretdrüsenzellen und Exkretkanälchen einerseits, dem extracellulären Raum und dem Plasma andererseits besteht, läßt sie in das Plasma gelangen.

Intracellulär dagegen lokalisiert sind die eigentlichen Zellenzyme. Bei durchlässigen Zellgrenzen treten sie, einem Konzentrationsgradienten folgend, der zwischen intracellulärem Raum und Plasma besteht, in das Plasma über. Bei diesen Zellenzymen handelt es sich einmal um die organspezifischen Enzyme (z.B. Lebersorbitdehydrogenase), zum zweiten um die ubiquitär vorkommenden Fermente des intermediären Stoffwechsels und die Enzyme der Zellatmung.

Dagegen sind die plasmaspezifischen Fermente unentbehrliche Funktionsbestandteile des Blutes. Ihre im Plasma errechneten Konzentrationen sind höher als die

der plasmaunspezifischen. Sie werden gröÙtenteils von der Leber abgegeben. Zu der Gruppe dieser Fermente gehören z.B. Esterasen, die Gerinnungsenzyme und -faktoren, Coeruloplasmin, Plasmin und Plasminogen.

Woher stammen nun die Fermente? Bei den plasmaunspezifischen ist die Frage schwer zu beantworten. Nach HESS kommen Organe in Frage, die auf Grund ihres hohen Eigenumsatzes im Rahmen der Zellmauserung eine Beteiligung an dem Serumenzymmuster wahrscheinlich machen. In erster Linie kommen in Betracht Erythrocyten, Leucocyten, Thrombocyten, intestinale Mukosazellen; u.U. auch Leberzellen und Osteoblasten. Allerdings kommen auch alle diejenigen Zellen in Betracht, deren Zellgrenzen reversibel permeabel für Enzyme geworden sind. Somit läÙt die Vielzahl der Möglichkeiten eine exakte Beantwortung nicht zu. Es ist jedoch anzunehmen, daÙ das Serumenzymmuster kein genaues Abbild eines Zelltypus, sondern ein Mischbild ist. Dagegen kann man die Frage nach der Herkunft der plasmaspezifischen Fermente dahingehend beantworten, daÙ die meisten wohl von der Leber sezerniert werden.

Wie schon oben angeführt, soll diese Arbeit die mögliche EinfluÙnahme der Milzentfernung auf die Serumenzymaktivität von sieben plasmaunspezifischen Fermenten

untersuchen. Gleichzeitig kann sie versuchen, zu der Frage des Ortes des Fermentabbaues Stellung zu nehmen. Da diese Arbeit sowohl die Fermentverhältnisse nach einer Splenektomie aus traumatischer Ursache als auch wegen haematologischer Erkrankungen untersucht, ist besonderes Gewicht auf ein aus diesem Grunde mögliches unterschiedliches Verhalten gelegt. Denn in einem Falle, tritt ein plötzliches Ereignis ein, das zum Verlust des bis zu diesem Zeitpunkt ungeschädigten Organes führt; der Organismus sieht sich in diesem Moment der Aufgabe einer plötzlichen Kompensation gegenüber. In dem anderen Fall wird eine Milz entfernt, die mehr oder minder lange in ein pathologisches Geschehen verknüpft, wenn nicht sogar Hauptort des Geschehens ist. Man weiß, daß der Verlust der Milz keine evidenten Ausfallerscheinungen hinterläßt; es treten Kompensationsmechanismen zur Regulierung ein. Wie ist es nun in diesem Falle? Es steht nicht zu erwarten, daß ein möglicherweise anderes Verhalten der Enzyme nach Splenektomie manifeste Äußerungen macht; trotzdem ist diese Fragestellung noch nicht ausreichend untersucht. Sollte die Milz tatsächlich einen Einfluß, und zwar einen wesentlichen, auf den Abbau der Enzyme haben, steht zu erwarten, daß erhöhte Serumfermentaktivitäten bei Splenektomierten im Vergleich zu Gesunden gefunden werden. Andererseits wäre es möglich, daß sich Unter-

schiede in den beiden Indikationsbereichen ergeben, weil einmal ein ungeschädigtes, das andere mal ein in ein pathologisches Geschehen verknüpftes und damit vorgeschädigtes Organ entfernt wird.

ERGEBNISSE

Es wurde von 17 splenektomierten Patienten und der gleichen Anzahl milzgesunder Personen als Kontrolle jeweils 30 ml Blut aus der Cubitalvene entnommen. Aus jeder Blutprobe wurden mit Hilfe der "Biochemica Test Combination" der Fa. Boehringer im Eppendorfgerät die Aktivität folgender Enzyme im Serum bestimmt:

SGOT	SDH
SGPT	LDH
MDH	G-6-PDH

Aldolase

Die in den Versuchen ermittelten Werte wurden in den Abbildungen 1 - 7 graphisch dargestellt. Die statistische Auswertung der gefundenen Werte ergab folgendes Ergebnis:

Eine signifikante Erhöhung fand sich bei den Fermenten SGOT, SGPT und G-6-PDH.

SGOT	N	12 mU/ml
	m ₁	14,67 mU/ml
	m ₂	8,51 mU/ml
SGPT	N	12 mU/ml
	m ₁	8,82 mU/ml
	m ₂	5,75 mU/ml
G-6-PDH	N	0 mU/ml
	m ₁	2,75 mU/ml
	m ₂	1,35 mU/ml

Bei den Fermenten Aldolase, SDH und LDH fand sich eine Mittelwerterhöhung auf der Seite der Splenektomierten.

Aldolase	N	0,9 - 2,5 mU/ml
	m ₁	0,405 mU/ml
	m ₂	0,234 mU/ml
SDH	N	unter 0,4 mU/ml
	m ₁	0,267 mU/ml
	m ₂	0,058 mU/ml

- N = Normalwert nach der "Biochemica Test Combination"
- m₁ = Mittelwert bei den splenektomierten Personen
- m₂ = Mittelwert bei den gesunden Vergleichspersonen

LDH	N	bis 195 mU/ml
	$\bar{m}_1$	98,4 mU/ml
	$\bar{m}_2$	86,7 mU/ml

Bei dem Enzym MDH dagegen fand sich eine Mittelwert-
erhöhung auf der Seite der gesunden Kontrollpersonen.

MDH	N	48 - 96 mU/ml
	$\bar{m}_1$	44,42 mU/ml
	$\bar{m}_2$	49,46 mU/ml

Im Hinblick auf eine eventuelle Verschiedenheit der
Fermentaktivitäten bei der aus verschiedenen Indika-
tionen ausgeführten Splenektomie ergab sich folgender
Befund: Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede.
Dagegen fand sich bei den Fermenten Aldolase und SGPT
eine Erhöhung des Mittelwertes bei den wegen eines
Traumas Splenektomierten.

Aldolase	N	0,9 - 2,5 mU/ml
	$\bar{m}_1$	0,58 mU/ml
	$\bar{m}_2$	0,3 mU/ml

N = Normalwert nach "Biochemica Test Combination"
 $\bar{m}_1$ = Mittelwert bei traumatischer Indikation
 $\bar{m}_2$ = Mittelwert bei hämatologischer Indikation

SGPT	N	12 mU/ml
	$\bar{m}_1$	9,34 mU/ml
	$\bar{m}_2$	8,51 mU/ml

Die übrigen fünf Fermente SGOT, MDH, LDH, SDH und G-6-PDH zeigen eine Erhöhung des Mittelwertes auf der Seite der wegen hämatologischer Indikationen vorgenommenen Exstirpationen.

SGOT	N	12 mU/ml
	$\bar{m}_1$	11,75 mU/ml
	$\bar{m}_2$	13,4 mU/ml

MDH	N	48 - 96 mU/ml
	$\bar{m}_1$	37,85 mU/ml
	$\bar{m}_2$	39,6 mU/ml

LDH	N	bis 195 mU/ml
	$\bar{m}_1$	75,03 mU/ml
	$\bar{m}_2$	87,14 mU/ml

SDH	N	unter 0,4 mU/ml
	$\bar{m}_1$	0,055 mU/ml
	$\bar{m}_2$	0,45 mU/ml

G-6-PDH	N	0 mU/ml
	$\bar{m}_1$	2,44 mU/ml
	$\bar{m}_2$	2,98 mU/ml

Diese Ergebnisse zeigen die Abbildungen 8 - 10.

DISKUSSION

Über die Enzymaktivitäten nach Splenektomie ist bisher wenig bekannt. Es mag daher kommen, daß man der Milz im Rahmen der Enzymologie keine wesentliche Rolle zubilligt.

Die signifikante Erhöhung von SGOT und SGPT stimmt mit einer von HAUG, MEYER und WALTER durchgeführten Arbeit überein. Im Unterschied dazu wurde eine signifikante Erhöhung der G-6-PDH gefunden; oben zitierte Autoren fanden dagegen eine signifikante Erniedrigung des selben Fermentes, die sie mit dem Zeitpunkt der Bestimmung des Fermentes zu erklären versuchen, da das Enzym besonders schnell im Serum inaktiviert wird. Hinreichend läßt sich die hier gefundene Erhöhung nicht mit Sicherheit erklären; normalerweise ist G-6-PDH nicht im Serum. Möglicherweise läßt sich die Erhöhung durch eine bei der Blutentnahme aufgetretene Hämolyse erklären; durch diese könnte das in den Erythrocyten reichlich vorhandene Ferment (SCHOEN und SÜDHOF) in das Serum übergetreten sein, zumal auch bei den Kontrollpersonen der gefundene Mittelwert über dem Normalwert liegt. Die Frage der schnellen Inaktivierung kann unberücksichtigt bleiben, da die Untersuchungen gerade dieses Fermentes umgehend vorgenommen wurden.

Bei weiteren drei Fermenten war der Mittelwert (Aldolase, SDH und LDH) der Enzymaktivitäten im Serum der Splenektomierten erhöht. Bei dem Ferment MDH fand sich der Mittelwert bei den Vergleichspersonen erhöht. Abweichend davon fanden HAUG, MEYER und WALTER eine signifikante Erhöhung der Aldolase und MDH und eine Mittelwerterhöhung bei LDH und SDH.

Auffallend bei der in dieser Arbeit gefundenen signifikanten Erhöhung der Fermente SGOT und SGPT ist jedoch, daß die zur statistischen Berechnung gewonnenen Mittelwerte der splenektomierten Personen in einem Fall, bei der SGPT, noch unter der als normal geltenden Aktivität liegen, in dem Fall der SGOT jedoch geringgradig darüber. Bei der SGPT Normalwert 12 mU/ml, Mittelwert bei den Splenektomierten 8,82 mU/ml; Normalwert der SGOT 12 mU/ml, Mittelwert der Splenektomierten 14,67 mU/ml.

Man kann also sagen, daß zwar zwischen den in dieser Untersuchung gefundenen Mittelwerten der Splenektomierten und der gesunden Kontrollpersonen ein signifikanter Unterschied besteht, daß aber absolut gesehen keine Erhöhung der Aktivität der Enzyme SGOT und SGPT nach Milzentfernung besteht, bezogen auf die von der Fa. Boehringer angegebenen Normwerte.

Wie HESS bemerkt ist der Ort des Abbaues der Enzyme unbekannt. Dies scheint diese Arbeit zu bestätigen. Die Milz könnte insofern ein potentieller Abbauort sein als sie einen relativ großen Teil des RES repräsentiert. Es wurden Beziehungen des RES zum Enzymabbau diskutiert (SIBLEY). Doch konnten SIBLEY und HENLEY, SCHMIDT u. SCHMIDT zeigen, daß ein Abbau im RES ausgeschlossen erscheint, da nach Blockierung des Systems durch Farbstoff die Kinetik injizierter kristalliner Enzyme beim Versuchstier nicht beeinflußt wird. In wie weit allerdings die beim Tier gefundenen Verhältnisse auf den Menschen übertragbar sind, muß dahingestellt bleiben. Auch die Ergebnisse dieser Arbeit scheinen diese Feststellung zu unterstreichen, wenn auch die signifikante Erhöhung von SGOT, SGPT und G-6-PDH dagegen zu sprechen scheinen. Zumindest müßte man erwarten, daß, sollte die Milz einen entscheidenden Einfluß auf den Enzymabbau ausüben, dann die Enzymbefunde nach Splenektomie übereinstimmen. Dies ist jedoch in dieser und in der Arbeit von HAUG, MEYER und WALTER nicht der Fall. Außerdem spricht in dieser Arbeit das unterschiedliche Verhalten der Aktivitäten der Enzyme dagegen; es sei denn man zieht eine selektive Leistung der Milz betreffs des Fermentabbaues in Betracht. Würde weiterhin die Annahme eines Enzymabbaues in der Milz zutreffen, hätte man durch Messung von Enzymaktivitäten im arteriellen Schenkel zu einen, im venösen Schenkel zum anderen Differenzen finden müssen.

Arterio-venöse Differenzen sind bisher nicht gefunden worden (HESS).

Bei Vergleich der Mittelwerte der Aktivitäten der Fermente nach Splenektomie - vorgenommen einmal wegen Trauma, das andere mal wegen einer hämatologischen Erkrankung - ergaben sich keine konstanten Verhältnisse. Dies scheint dafür zu sprechen, daß sowohl der abrupte Verlust einer bis zu diesem Zeitpunkt ungeschädigten, als auch der Verlust einer in ein pathologisches Geschehen verknüpften, bzw. einer ein pathologisches Geschehen induzierender Milz in gleicher Weise kompensiert wird.

(Vergleichbare Literatur zu diesem Problem ist bisher nicht veröffentlicht worden).

Einschränkend muß bemerkt werden, daß die hier gefundene signifikante Erhöhung der Fermente SGOT und SGPT auch durch eine bestehende Lebererkrankung verursacht sein könnte, zumal der Ausschluß einer solchen nur anamnestisch vorgenommen wurde. Allerdings spricht die in dieser Arbeit gefundene Aktivität der Enzyme SGOT (normal 12 mU/ml, mittlere Wert bei Splenektomierten 14,67 mU/ml und Mittelwert bei Gesunden 8,51 mU/ml) und SGPT (normal 12 mU/ml Mittelwert Splenektomierte 8,82 mU/ml, Mittel-

wert Gesunde 5,75 mU/ml) dagegen.

Weiterhin könnten die Ergebnisse durch ein zu langes Stehenlassen der zu untersuchenden Blutentnahmen bedingt sein. Dagegen spricht, daß nach Untersuchungen von SCHMIDT und SCHMIDT die Aktivitätsabnahme durch längeres Aufbewahren in einem Kühlschrank bei einer Temperatur von $+4^{\circ}\text{C}$ in den ersten Tagen sehr gering ist (10 % durchschnittlich; nie höher als 30 %).

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wird zu der Frage Stellung genommen, ob und in wie weit die Milzentfernung einen Einfluß auf die Aktivität von sieben plasmaunspezifischen Fermenten hat. Dabei wurde gleichzeitig untersucht, ob die aus verschiedener Indikation - einmal wegen Trauma, zum zweiten wegen hämatologischer Erkrankung - vorgenommene Splenektomie einen charakteristischen Unterschied in der Aktivität der Enzyme nach sich zieht. Aus den Operationsjahrbüchern zweier Berliner Krankenhäuser (Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Städt. Krankenhaus Moabit) wurden aus den letzten 20 Jahren 60 Fälle zusammengestellt. 13 Patienten waren verstorben, 17 folgten der Aufforderung zur Nachuntersuchung, 30 waren nicht auffindbar. Von den 17 splenektomierten Patienten und der entsprechenden Zahl gesunder Personen wurde jeweils 30 ml Blut aus der Cubitalvene entnommen. Von jeder Person wurden die Fermente SGOT, SGPT, LDH, SDH, MDH, G-6-PDH und Aldolase mit der "Biochemica Test Combination" der Fa. Boehringer im Eppendorfggerät untersucht. Die Auswertung der gefundenen Werte ergab folgenden Befund: Es fand sich eine signifikante Erhöhung der Enzyme SGOT, SGPT und G-6-PDH. Der Mittelwert der Fermente

Aldolase, SDH und LDH war bei den Splenektomierten erhöht. Der Mittelwert der MDH lag bei den Kontrollpersonen höher.

Die Untersuchung der aus verschiedener Indikation vorgenommenen Splenektomie ergab folgendes: Es findet sich kein charakteristisches, unterschiedliches Verhalten. Eine Mittelwerterhöhung bei der wegen Trauma erfolgten Splenektomie findet sich bei den Fermenten SGPT und Aldolase. Bei den Fermenten SGOT, MDH, LDH, SDH und G-6-PDH findet sich eine Mittelwerterhöhung bei der wegen hämatologischer Erkrankung ausgeführten Splenektomie.

Eine eindeutige Beantwortung der obigen Frage hinsichtlich der Beeinflussung der Fermentaktivität ist aus unseren Untersuchungen nicht möglich. In der Frage des Ortes des Abbaues der hier untersuchten plasmaunspezifischen Enzyme konnten keine neuen Kenntnisse gewonnen werden, wenn auch die signifikante Erhöhung der Fermente SGOT, SGPT und G-6-PDH darauf hinzuweisen scheint, daß die Milz in irgendeiner Weise Einfluß nimmt. Beim Vergleich der Fermentaktivitäten unter dem Gesichtspunkt der verschiedenen Indikation ergibt sich kein charakteristisches Verhalten.

Die zusammenfassende tabellarische Übersicht der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse stellt sich folgendermaßen dar:

I. Splenektomierte (1) - Kontrollpersonen (2)

Enzyme	n_1	n_2	m_1	m_2	s_{x1}	s_{x2}	s_d	P
SGOT	17	17	14,6	8,5	2,6	0,85	2,7	<u>0,035</u>
SGPT	17	17	8,8	5,7	1,3	0,7	1,5	<u>0,05</u>
LDH	17	17	98,4	86,7	17,5	10,9	20,6	0,75
MDH	17	17	44,4	49,4	10,7	4,22	11,4	0,68
SDH	17	17	0,26	0,05	0,1	0,04	0,12	0,1
Aldo	17	17	0,4	0,2	0,02	0,03	0,14	0,28
G-6-PDH	17	17	2,7	1,3	0,4	0,3	0,5	<u>0,02</u>

n = Anzahl der Untersuchten

m = arithmetischer Mittelwert

s_x = Mittlere Fehler des Mittelwertes

s_d = Standardabweichung der Mittelwertdifferenz

P = zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit nach der Student-
verteilung

II. Unterschiedliche Indikation: Trauma (a) - Blutkrankheit (b)

Enzyme	n_a	n_b	m_a	m_b	s_{xa}	s_{xb}	s_d	P
SGOT	7	9	11,7	13,4	1,6	3,1	3,8	0,65
SGPT	7	9	9,3	8,7	2,0	1,9	2,8	0,85
LDH	7	9	75,0	87,1	11,0	6,8	12,5	0,3
MDH	7	9	37,8	39,6	8,6	23,7	11,6	0,85
SDH	7	9	0,05	0,45	0,001	0,2	0,24	0,15
Aldo	7	9	0,5	0,3	0,17	0,1	0,37	0,72
G-6-PDH	7	9	2,4	2,9	0,5	0,8	1,0	0,58

n = Anzahl der Untersuchten

m = arithmetischer Mittelwert

s_x = Mittlere Fehler des Mittelwertes

s_d = Standardabweichung der Mittelwertdifferenz

P = zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit nach der Student-
verteilung

Es wäre wünschenswert, wenn diesem Problem in Zukunft eine größere Aufmerksamkeit zukäme, dahin gehend, daß man die Serumenzymaktivitäten nach Splenektomie über einen längeren Zeitraum verfolgt, zumal die Bedeutung der Milz für den Organismus noch nicht in jeder Hinsicht geklärt ist. Außerdem läßt sich aus einer einmaligen Bestimmung nur ein statisches, momentanes Bild gewinnen, das der dynamischen Grundordnung des Organismus nur in sehr bedingtem Umfang entspricht.

LITERATURVERZEICHNIS

A. Zur Statistik

- FREUDENBERG, K.: Grundriß der medizinischen Statistik, Friedrich-Karl-Schattauer-Verlag, Stuttgart 1962
- HENRYSSON, St., O.W. HASELOFF und H.J. HOFFMANN: Kleines Lehrbuch der Statistik, Walter De Gruyter & Co., Berlin 1960
- LIENERT, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik, Verlag Anton Hain, Meisenheim am Glan 1962
- REICH, Th.: Idee und Praxis der medizinischen Statistik Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart 1964
- FRANKE, H.: Manuskript und Vortrag, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967

B. Zur Doktorarbeit

- AGOSTINACCHIO, F. e T. BARNABA: La Chirurgia della Milza Chir. Pat. sper. 10, 839 (1962)
- D'AGOSTINO, M. e P. JACOBELLIS: Azioni di trapianti ed estratti di milza asportata ad ammalati di splenomegalia trombocitopenica. 1) Compartimento del sangue e degli organi emopoietici dopo splenectomia sperimentale Riv. pat. sper. 25, 91 (1940)

- AGUILAR, M.J., H.B. STEPHENS and J.T. CRASE: Syndrome of congenital absence of the spleen with associated cardiovascular and gastroenteric anomalies
Circulation 14, 520 (1956)
- ANKER, M.S.: In the Plasma protein. Hrsg. von F.W. Putnam
Bd. 2, S. 267, New York and London 1960
- AUER, R.: Ergebnisse nach operativer Milzentfernung
Inaugural-Dissertation, Freiburg 1952
- BAZOCCHI, A.O.: Antibody Formation in splenectomized Subjekts
Arch. Med. Intern. 15, 23 (1963)
- BAUMGARTNER, W.: Klinik der erworbenen hämolytischen Anämien
Int. Arch. Allergy 9, 326 (1956)
- BEGEMANN, H. und W. GEHLE: Die Auswirkungen der posttraumatischen Splenektomie, Dtsch. Med. Wschr. 449 (1959)
- BEICKERT, A. und A. ZACHERT: Der Ablauf experimenteller Entzündungen beim splenektomierten Tier und seine Beeinflußbarkeit durch Cortison, Z. Rheumaforsch 15, 155 (1956)
- BEICKERT, A. und K. PITZLER: Über die Folgen der Milzexstirpation für das Herz, Z. ges. exp. Med. 123, 442 (1954)
- BILGER, R.: In L. Heilmeyer und A. Hittmair, Handbuch der gesamten Hämatologie, Bd. 1, München-Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg
- BREIDENBACH, H., J. GRIMM und M. ZERRES: Nachweis und Verhalten thrombocyitärer Antikörper bei Diagnostik und Therapie der chronischen idiopathischen thrombocytopenischen Purpura, Folia haematol. (Lpz) 82, 86 (1964)

- BREU, H., E.E. REIMER und R. SCHNEIDER: Spätuntersuchungen nach Milzentfernung beim Gesunden, Med. Klin. 1176 (1952)
- BROBERGER, O., F. GYULAI and J. HIRSCHFELDT: Splenectomy in Childhood. A clinical and immunological Study of Forty - Two children, splenectomized in the Years 1951 - 1958. Acta paediat. (Uppsala) 49, 679 (1960)
- BÜCHERL, E. und M. SCHWAB: Der Einfluß der Milz auf das weiße Blutbild, Klin. Wschr. 731 (1951)
- BURKHARD, R.: Neue Ergebnisse über Funktion und Erkrankungen der Milz, Münch. Med. Wschr. 102, 124 (1960)
- CAMP, O. de la: Über Reizung, Lähmung und Ausschaltung der Milzfunktion, Langenbecks Arch. Klin. Chir. 126, 443 (1923)
- CIRESA, M., H. HUBER und P. v. DITTRICH: G-6-PDH und Lebensdauer der Erythrocyten bei verschiedenen Anaemieformen Klin. Wschr. 42, 647 (1964)
- CROSBY, W.: Siderocytes and the spleen, Blood, 12, 165 (1957)
- CROSBY, W.: Normal functions of the spleen related to red blood cells: a review, Blood 14, 399 (1959)
- CROSBY, W. and M.E. CONRAD: Hereditary Spherocytosis: observations on hemolytic mechanism and iron metabolism Blood 15, 662 (1960)
- DAMESHEK, W.: Recent studies in Autoimmunity, Acta haematol. (Basel) 31, 187 (1964)

- DAVEY, M.G.: The survival and destruction of human platelets
Basel and New York. S. Karger 1966
- DE FRANCISCIS, P.: Fisiologia della Milza. Variazioni numeriche
dei globuli rossi et bianchi, delle piastrine
e dei reticulociti prima e dopa adrenalina,
in individui splenectomizzati per cause trauma-
tiche, Progr. med. (Napoli) Suppl. 1, 44 (1948)
- DE FRANCISCIS, P.: Physiology of the spleen, Arch. Fisiol. Suppl.
6, 79 (1962)
- DE FRACISCIS, P. e B. GUIDETTI: Richerche sulla fisiologia della
milza nell 'uomo, Progr. med. (Napoli) 3, 293
(1947 a)
- DEMLING, L.: Pathologie und Klinik der portalen Hyperten-
sion einschließlic der Indikation zur Shunt-
Operation, Leber und Milz. Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1967
- DIENER, W.: Leukämoide Reaktion nach Milzexstirpation?
Med. Klin. 1956, S. 664
- DOHRN, A. und H. REIN: Über unbekannte Milzfunktionen, Pflügers
Arch. ges. Physiol. 253, 448 (1952)
- EK, J.I. and S. RAYNER: An analytical study of splenectomized
cases after traumatic rupture of healthy
spleen, Acta med. scand. 137, 417 (1950)
- EPSTEIN, E. und A. GOEDEL: Hämorrhagische Thromocythämie bei
vasculärer Schrumpfmilz, Virchows Arch. path.
Anat. 292, 233 (1934)

- ESCHWEY, H.: Nachuntersuchung über Milzexstirpation, Dissertation, Heidelberg 1945
- ESSER, L.: Zur Klinik der Milzrupturen und ihrer Folgezustände, Zbl. Chir. 88, 902 (1963)
- FINLAND, M.: Serious infections in splenectomized children Pediatrics 27, 689 (1961)
- FLIMM, W.: Über traumatische Milzrupturen und ihre Früh- und Spätfolgen unter besonderer Beachtung der Lymphocytose, Zbl. Chir. 72, 298 (1947)
- FUSS, H.: Milzverletzungen beim Gesunden und ihre Folgen Ferdinand Enke, Stuttgart 1955
- GILBERT, E.F., K. NISHIMURA and B. G. WEDUM: Congenital malformations of the heart associated with splenic agenesis, Circulation 17, 72 (1958)
- HAMELMAN, H. und A. GRABIGER: Spätergebnisse nach Splenektomie Münch. Med. Wschr. 107, 831 (1965)
- HAUG, H., W. MEYER und J. WALTER: Enzymaktivitäten im menschlichen Serum nach posttraumatischer Splenektomie Klin. Wschr. 43 (1965) S. 49 ff.
- HÄNSCH, K.: Befunde nach Milzexstirpation Inaugural-Dissertation, Köln 1951
- HEILMEYER, L.: Physiologische Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark, Klin. Wschr. 33, 689 (1955) Bibl. haemat. (Basel) 3, 21 (1955)
- HENLEY, K.S., E. SCHMIDT and F.W. SCHMIDT: Serum Enzymes, J. Amer. Med. Ass. 174, 977 (1960)

- HERMANUZ, N. und O. WESTERBERG: Das Herz- und Kreislaufsystem nach alten Milz- und Leberverletzungen, Hefte Unfallheilkunde 52, 193 (1956)
- HERRLINGER, R.: Die Milz in der Geschichte der Medizin, Leber und Milz, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1967
- HESS, B.: Enzyme im Blutplasma, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962
- HJORT, P.F. and H. PAPUTCHIS: Platelet life span in normal, splenectomized and hypersplenic rats, Blood 15, 45 (1960)
- HORAN, M. and J.H. COLEBATCH: Relation between splenectomy and subsequent infection, Arch. Dis. Child. 37, 398 (1962)
- JACOB, H.S. and J.H. JANDL: Effects of Sulphydryl inhibition on red blood cells, J. clin. Invest. 41, 1514 (1952)
- JANDL, J.H.: The agglutination and sequestration of immature red cells, J. Lab. clin. Med. 55, 663 (1960)
- JANDL, J.H. and M.E. KAPLAN: The destruction of red cells by antibodies in man. III Quantitative factors influencing the patterns of hemolysis in vivo J. clin. Invest. 39, 1145 (1960)
- KAISER, E. und W. RINDT: Die Rolle der Milz im endokrinen Geschehen. II. Mitteilung, Klin. Wschr. 42, 646 (1964)
- KING, H. and H.B. SHUMAEKER jr.: Splenic studies, susceptibility to infections performed in infancy, Ann. Surg. 136, 239 (1952)

- KÖRTGE, P.: Indikationen zur Splenektomie, Der Internist 8. Jahrgang, Heft 10
- KURU, M.: Klinische Untersuchungen über die Milzfunktion Langenb. Arch. Klin. Chir. 174, 281 (1933)
- KÜHNAU, J.: Biochemie der Milz, Leber und Milz, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967
- LAUDA, E.: Die Milz - ein inkretorisches Organ Bibl. haemat. (Basel) 3, 3 (1955)
- LAUDA, E. und E. FLAUM: Zur Frage der innersekretorischen Funktion der Milz, Wien. Klin. Wschr. 43, 1105 (1930)
- LAUDA, E.: Die normale und pathologische Physiologie der Milz, Wien, Urban & Schwarzenberg 1933
- LAUDA, E. und E. HAAM: Zur Frage der Bedeutung der Milz als Blutkörperchenreservoir, Z. ges. exp. Med. 80, 640 (1932)
- LEIBETSEDER, F.: Über Erfahrungen mit der Milzexstirpation in der internen Klinik, Bibl. haemat. (Basel) 3, 79 (1955)
- LINKE, A., R. v. RAANSBECK und K.T. SCHRICKER: Die Antwort des normalen und pathologischen Knochenmarks auf unspezifische Reize, Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 62, 543 (1956)
- LIPSON, R.L., E.D. BAYRD and C.H. WATKINS: The postsplenectomy blood picture, Amer. J. clin. Path. 32, 526 (1959)

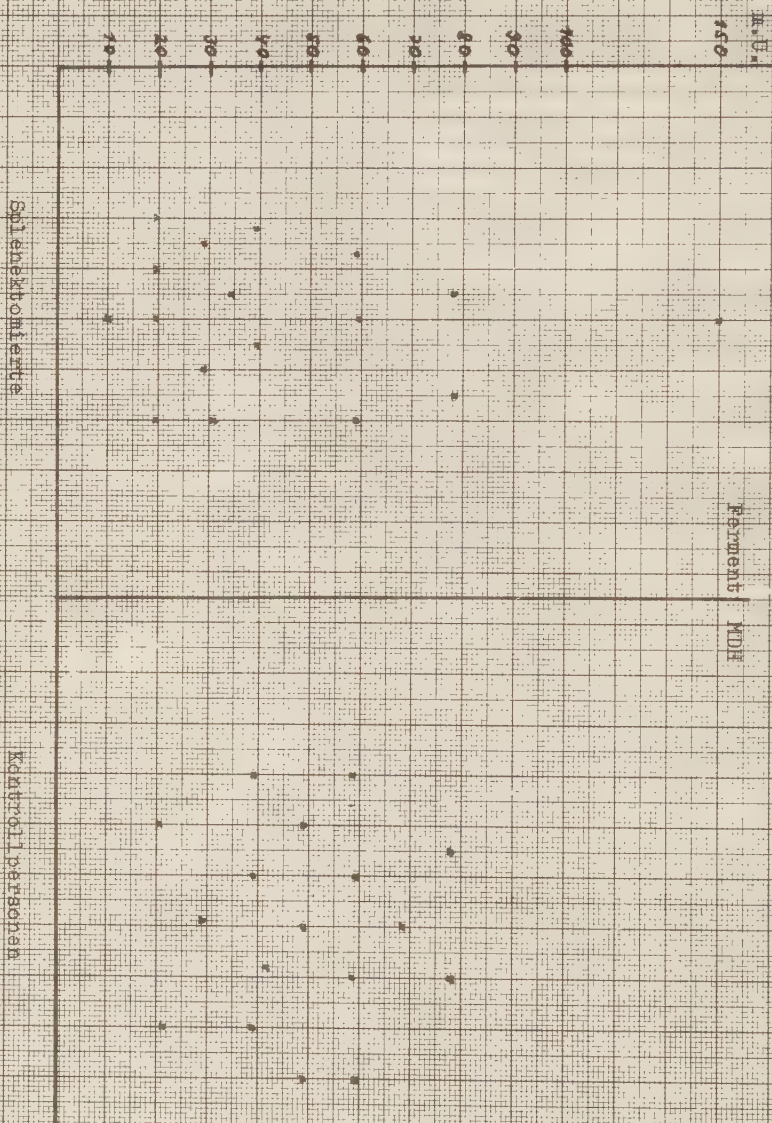
- MAC PHERSON, A.I.S.: The late results of splenectomy; a review of 343 cases, J. Roy. Coll. Surg. Edinburgh 4, 304 (1959)
- MAKINODIAN, T and W.J. PETERSON: Relative antibody - forming capacity of spleen cells as a function of age, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 48, 234 (1962)
- MAKINODIAN, T., KASTENBAUM, M.A., and W.J. PETERSON: Radiosensitivity of spleen cells from normal and preimmunized mice and its significance to intact animals, J. immun. 88, 31 (1962)
- MC FADZEAN, A.J.S. and L.S. DAVIS: Iron staining erythrocytic inclusions, Glasg. med. J. 28, 237 (1947)
- MC FADZEAN, A.J.S., D. TODD and K.C. TSANG: Observations on the anaemia of cryptogenetic splenomegaly, 1. Hemolysis, Blood, 513 (1958)
- MC FADZEAN, A.J.S. and K.C. TSANG: On a vascular fragility in cryptogenetic splenomegaly with and without cirrhosis. Brit. J. Haemat. 2, 355 (1956)
- MIESCHER, P.: Hypersplenie, Helv. med. Acta. 23, 457 (1956 b)
- MIESCHER, P.: Die Rolle der Milz in der Haematologie, Med. Welt 1, 7 (1960)
- PONASSI, A., BOCACCIO, P. e MORRA, L.: Studio dell'emopoiesi prima e dopo splenectomia. Valutazione contemporanea degli eritrociti, dei granulociti e delle piastrine, Haemat. Lat. 7, 101 (1964)
- PRADE, A.: Milz und Häminstoffwechsel, Experientia (Basel) 4, 153 (1948)

- PRIBILLA, W.: Über einige Funktionen der Milz, Der Internist 8. Jahrgang, Heft 10
- QUINKE, E. und W. MAURER: Zur Frage nach dem Ort des Serum-Eiweiß-Abbaus im Organismus, Biochem. Z. 329, 392 (1957)
- RICHTERICH, R.: Enzymopathologie, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1958, Monographie
- RUHENSTROTH-BAUER, G.: Versuche zum Nachweis eines spezifischen erythropoetischen Hormons, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 211, 32 (1950)
- SCHLEGEL, B. und H. BÖTTNER: Erythrocytenabbau nach Milzexstirpation, Klin. Wschr. 692 (1954)
- SCHLIEPHAKE, E.: Die Milz als Abwehr- und Regulierorgan, Bibl. Haemat. (Basel) 3, 49 (1955)
- SCHMIDT, E. und F.W. SCHMIDT: Enzymbestimmungen im Serum bei Lebererkrankungen, Enzyml. biol. clin. 3, 1 (1963)
- SCHMIDT, E. und F.W. SCHMIDT: Untersuchungen über die Alterung von Enzymen in vitro, 4. Mitteilung: Zur Methodik von Enzymbestimmungen in menschlichen Organextrakten und im Serum, Enzyml. biol. clin. 3, 80 (1963)
- SCHNEIDER, M.: Zur Kreislauffunktion der Milz, Leber und Milz, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967
- SCHOEN, R. und H. SÜDHOF: Biochemische Befunde in der Differentialdiagnose innerer Krankheiten, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965

- SELWYN, J.G.: Heinz bodies in red cells after splenectomy and after phenacetin administration, Brit. J. Haemat. 1, 173 (1955)
- SIBLEY, J.R.: Significance of serum aldolase levels, Ann. N.Y. Acad. Sci. 75 339 (1958)
- STREICHER, H.J.: Pathophysiologische Grundlagen der Splenektomie, Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 289, 614 (1958)
- STREICHER, H.J.: Chirurgie der Milz, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1961
- SZASZ, G. und A. LUX: Hämatologische Veränderungen nach Splenektomie, Z. ges. inn. Med. 16, 63 (1961)
- UNGAR, G.: Biochemische und physiologische Studien über zwei aktive Substanzen aus der Milz, J. Physiol. (London) 39, 244 (1947)
- ULTMANN, J.E.: Life span and sites of sequestration in normal and splenectomized mice and rats, Acta haemat. (Basel) 33, 118
- WANNAGAT, L.: Zur Pathophysiologie der Menschenmilz, Leber und Milz, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967
- WEINREICH, J.: Indikationen zur Splenektomie bei Blutkrankheiten, Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, neue Folge, Bd. 19, 1 (1963)
- WEINREICH, J.: Die Indikationen zur Splenektomie bei hämatologischen Erkrankungen, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 69, 828 (1963)

- WEINREICH, J., J. BUSSMANN und G. MAPPES: Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark mit Hilfe einer Knochenmarksfunktionsprüfung, Z. Ges. exp. Med. 133, 22. (1960 a)
- ZUCKER, M., A.B. LEY and K. MAYER: Studies on platelets life span and platelets depots by use of DFP, J. Lab. clin. Med. 58, 405 (1961)
- ZWICKER, M.: Beitrag zum Einfluß der Splenektomie auf Blutbild und Knochenmarksausstrich, Folia haematol. (Lpz) 74, 109 (1956)
- ZWICKER, M.: Hämolytische und splenopathische Erkrankungen Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 295, 332 (1960)
- ZWICKER, M.: Splenektomie bei Thrombocytopenien, Med. Welt (1961) S. 651

Einzelwerte der Aktivitätsbestimmung Abb. 1



Einzelwerte der Aktivitätsbestimmung Abb. 2



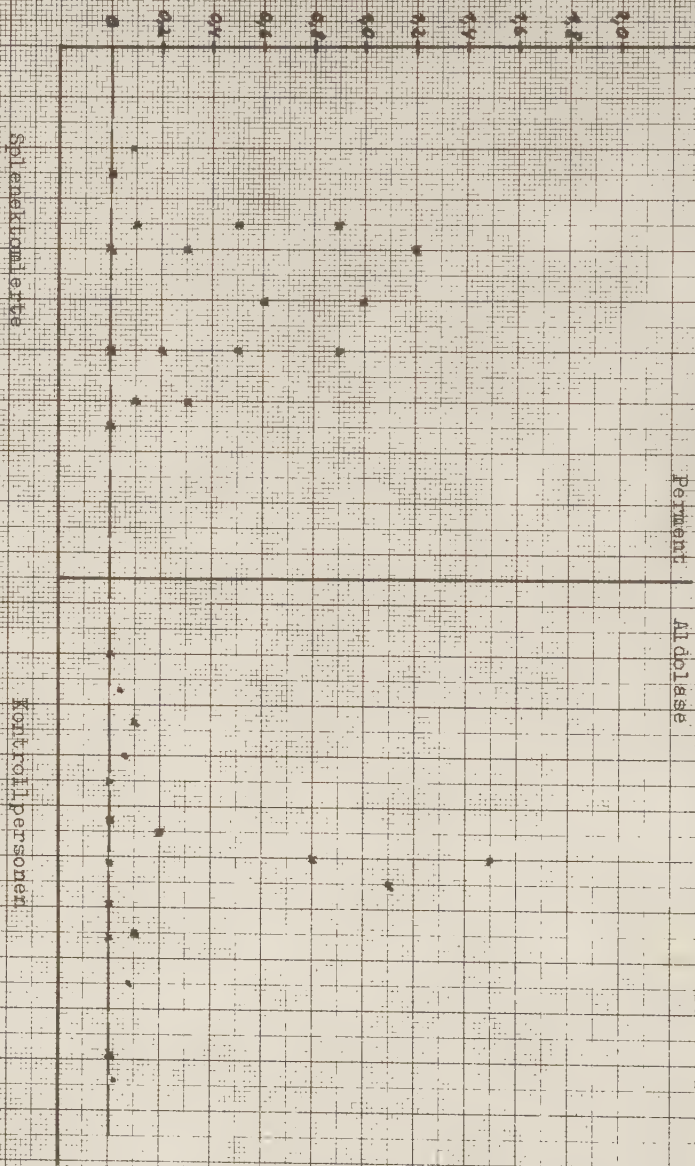
52

Solenebromierte

Kontrollinversionen

m.D.

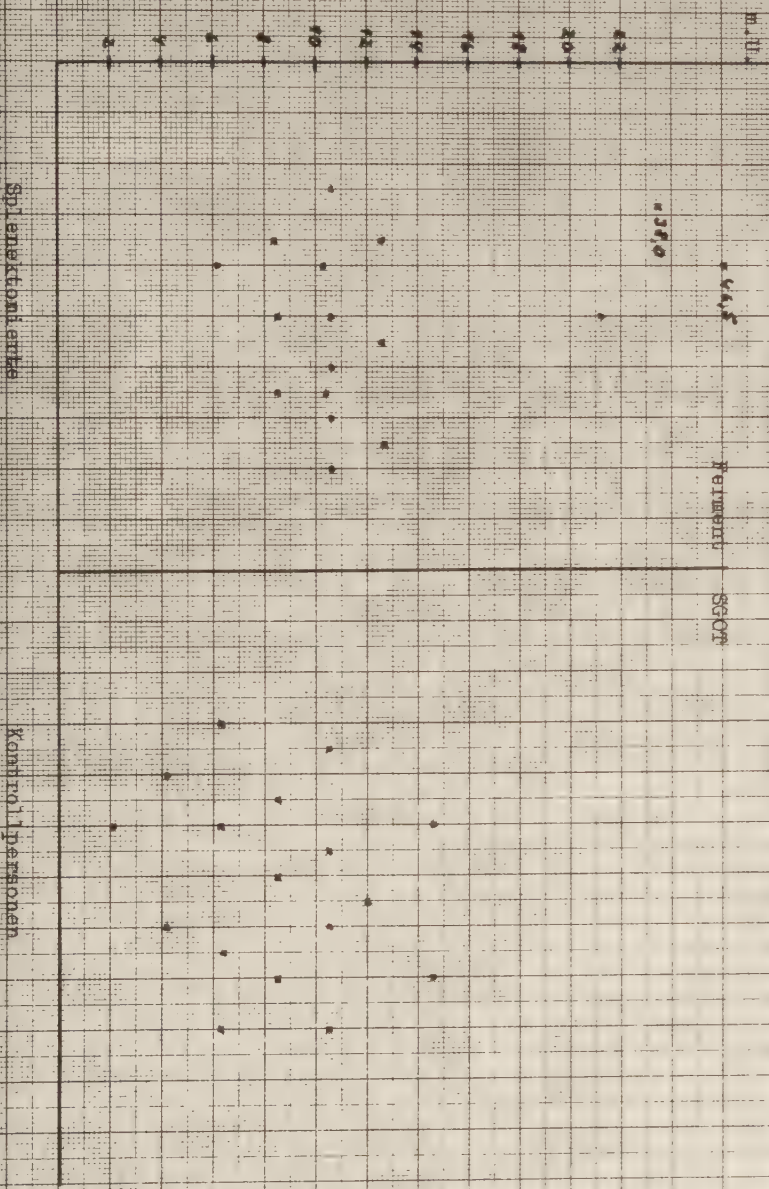
Einzelwerte der Aktivitätsbestimmung Abb. 3



Einzelwerte der Aktivitätsbestimmung Abb. 5



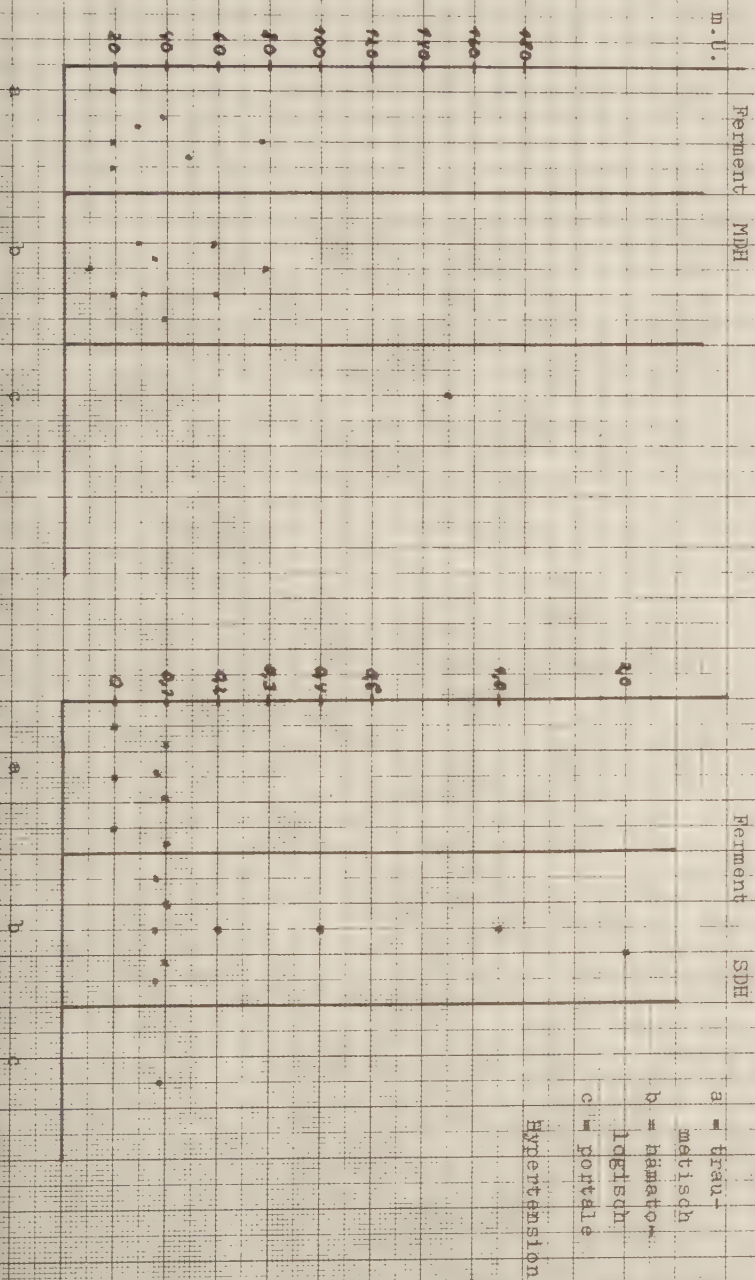
Einzelwerte der Aktivitätsbestimmung Abb. 6



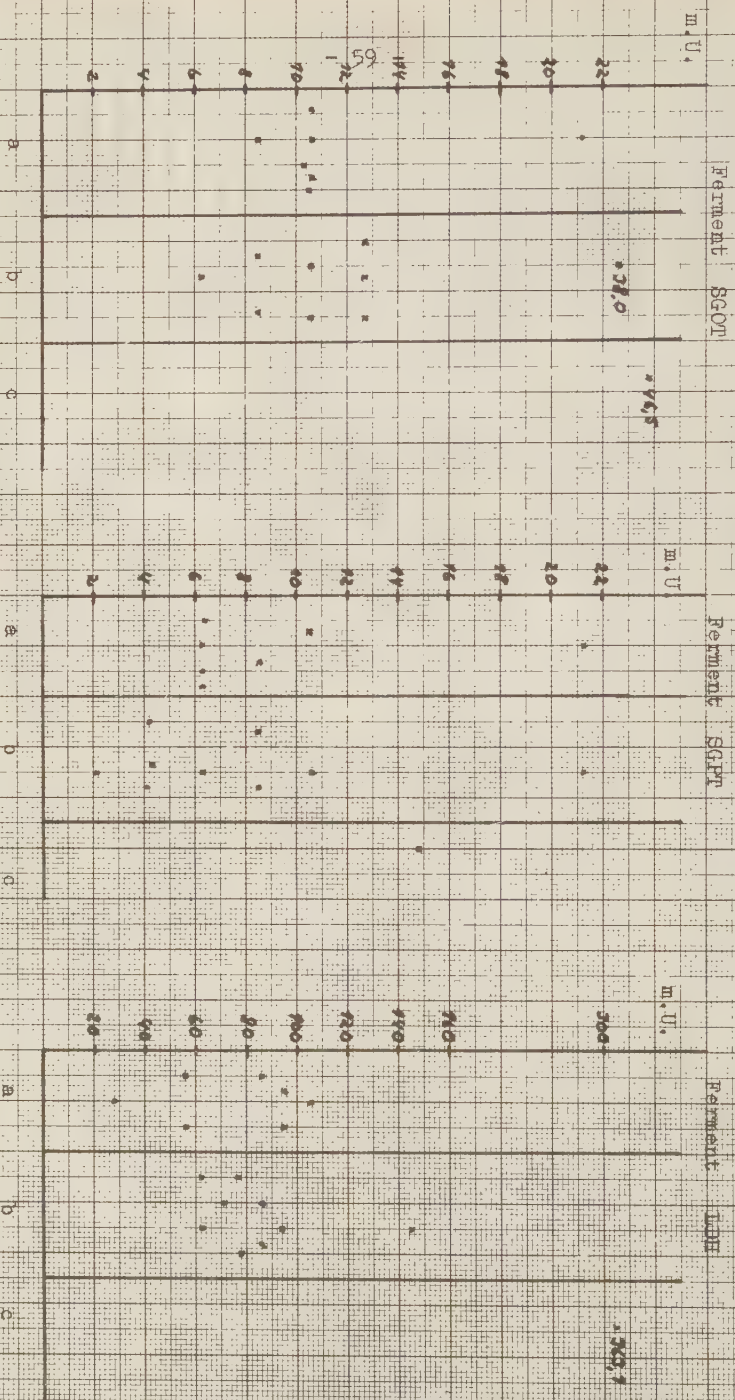
Einzelwerte der Aktivitätsbestimmung Abb. 7



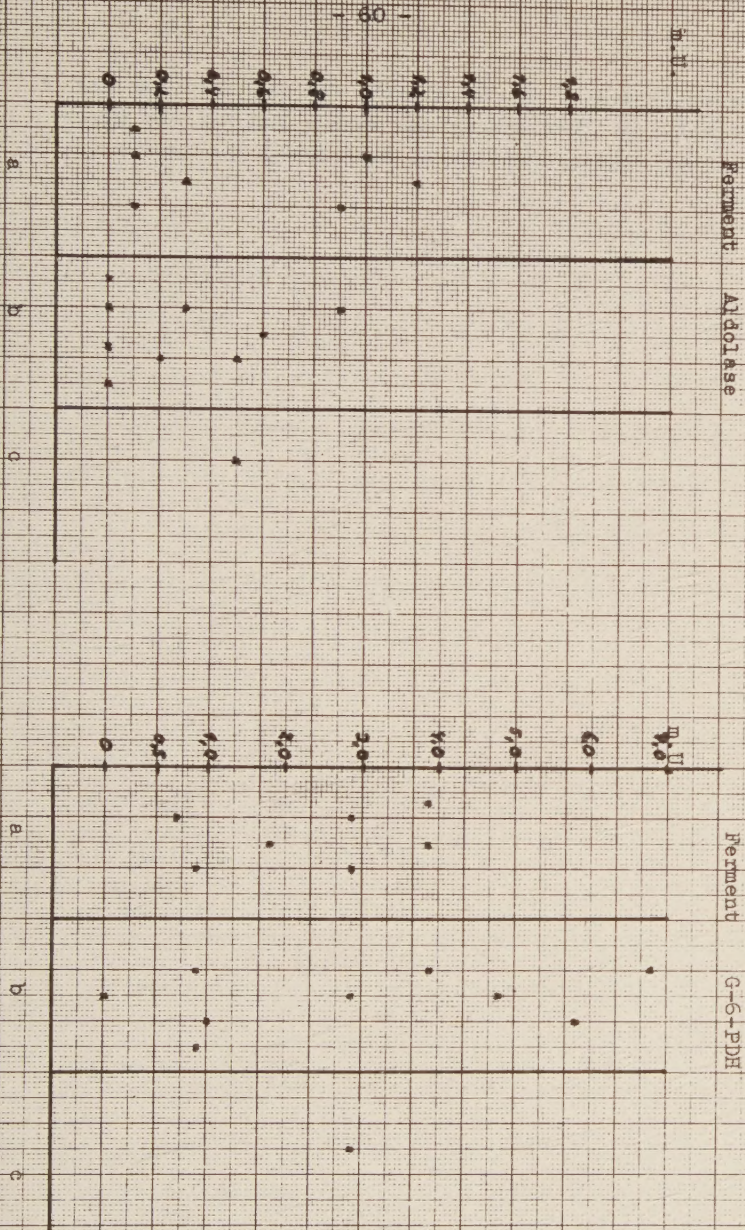
Abb. 8 Aktivitäts Einzelwerte unter verschiedener Indikation



Aktivitäts Einzelwerte unter verschiedener Indikation Abb. 9



Aktivitäts Einzelwert unter verschiedener Indikation Abb. 10



Herrn Professor Dr. Heim danke ich herzlich für die
freundliche Überlassung des Themas und für die Hilfe
bei der wissenschaftlichen Gestaltung der Arbeit.

